PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

IDOCRINE ET PARACRINE DES FONCTIONS OVARIENNES

Docteur Florence LESOURD
Pôle de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction
CHU Paule de Viguier Toulouse

Au cours de chaque cycle menstruel les ovaires assurent la croissance folliculaire et lôovulation. En parallèle ils synthétisent deux hormones stéroïdes le 17β estradiol et la progestérone. Lôovaire assure donc une double fonction de la puberté à la ménopause: dôune part une fonction gamétogène par laquelle il assure la croissance, la maturation et lôexpulsion de lôovocyte, dôautre part une fonction endocrine par laquelle il synthétise les hormones stéroïdes indispensables à la reproduction.
Les fonctions ovariennes sont régulées par la FSH et la LH sécrétées par lôhypophyse sous contrôle du GnRH hypothalamique et agissant sur un mode endocrine. La FSH et la LH sont toutes deux indispensables au développement folliculaire et à la stéroïdogenèse ovarienne. Au niveau ovarien des facteurs locaux modulent lôeffet de ces gonadotrophines en permettant une interaction entre les cellules folliculaires et lôovocyte. Ils interviennent sur un mode auto ou paracrine.

1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE

Lôovogenèse commence pendant la vie fî tale au cours du quatrième mois de grossesse où se constitue le stock des follicules primordiaux. Environ sept millions de cellules germinales sont présentes dans l'ovaire fî tal. Lôovogenèse comporte 2 phases (fig.1): une phase de multiplication caractérisée par une succession de mitoses affectant les ovogonies et aboutissant à la formation de lôovocyte primaire dans lôovaire fî tal, une phase de maturation qui correspond à la fois à une maturation nucléaire et cytoplasmique de lôovocyte. Cette deuxième phase présentera un arrêt prolongé en prophase de deuxième division de la première méiose jusquôà la puberté. Lôovocyte primaire fournira un ovocyte secondaire et un globule polaire. La deuxième division méiotique ne se terminera pas au cours de lôovogenèse. Lôovocyte secondaire bloqué en métaphase de la deuxième division ne reprendra sa division que lors de la rencontre avec le spermatozoïde. Pendant la phase de maturation lôovocyte est lié à des cellules venant du stroma ovarien et formant avec lui un follicule.
A partir du stock des follicules primordiaux se réalisera la folliculogenèse (fig.2), côest à dire lôensemble des phénomènes aboutissant soit à lôovulation pour une minorité de follicules, environ 400, soit à lôatrésie par apoptose pour la majorité dôentre eux. Lôapoptose commence pendant la vie fî tale , elle est massive à partir du 7ième mois de la grossesse, très forte pendant lôenfance et lôadolescence.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

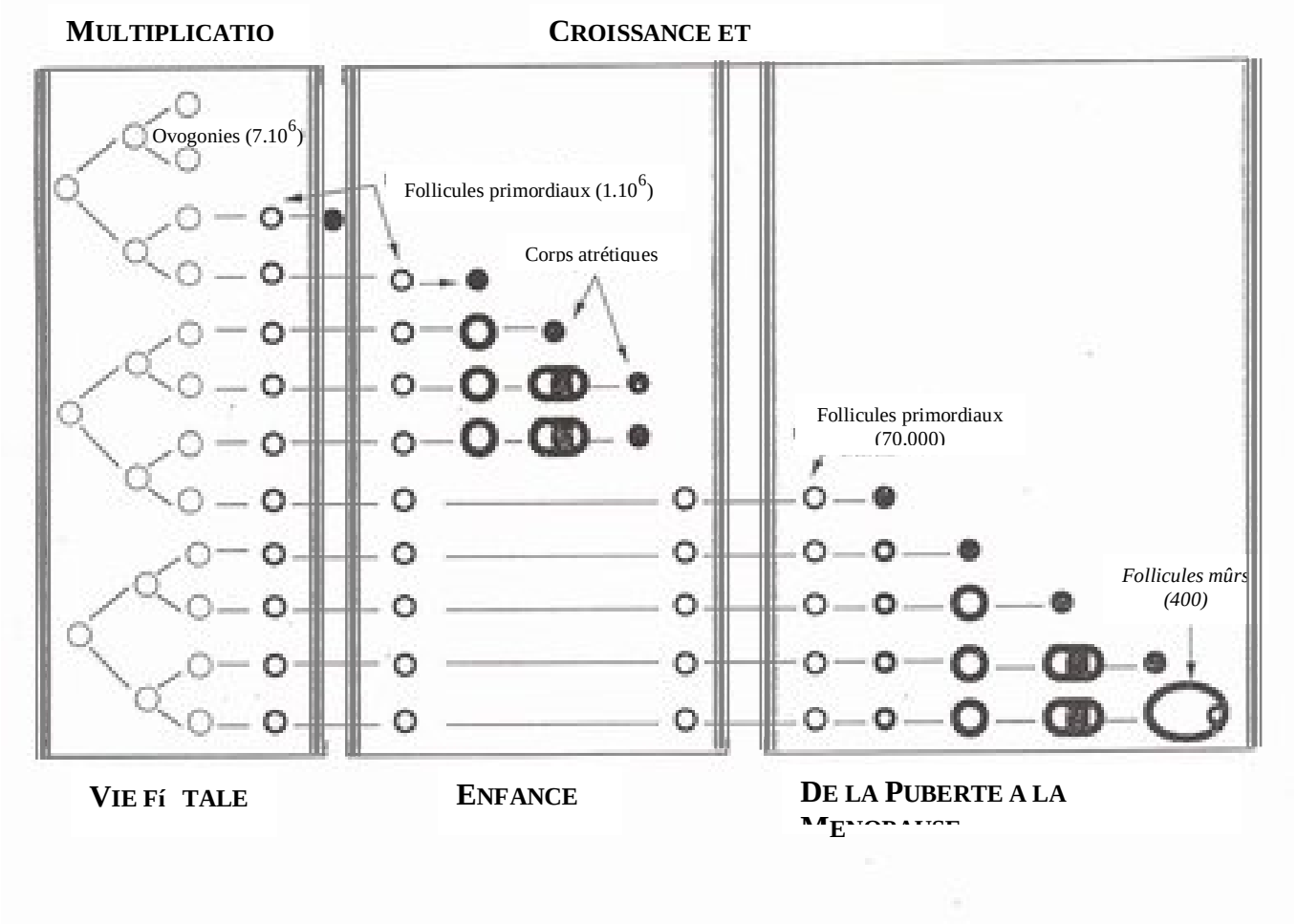

Figure 1 : La gamétogenèse

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

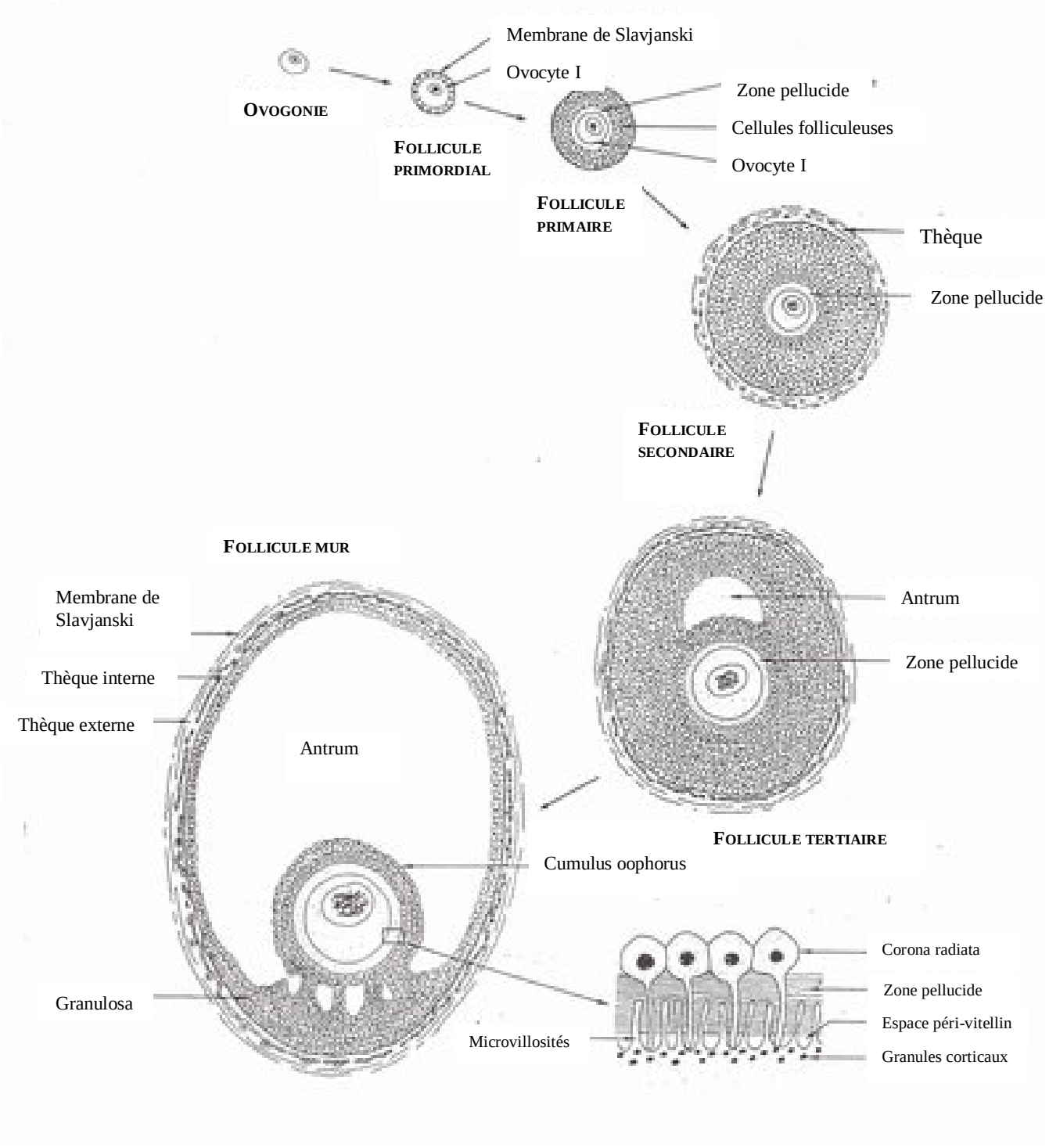

Figure 2 : La folliculogenèse

Sur le plan morphologique, les follicules primordiaux sont constitués dôun ovocyte de petite taille entouré dôun nombre variable de cellules de la granulosa. Lôévolution du follicule passe par une phase de follicule préantral, structure pleine, puis antral se caractérisant par lôapparition dôune cavité

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

la phase préantrale, lôovocyte grossit, les cellules de la rne se forme. Elle supporte la vascularisation propre du follicule. Pendant la phase antrale, lôindex mitotique élevé des cellules de la granulosa et de la thèque assure la croissance du follicule puis cet index diminue et côest lôaccumulation du liquide folliculaire qui assure lôaugmentation rapide de taille du follicule.

La fonctionnalité des follicules évolue au cours de leur croissance. Elle se traduit par lôacquisition de la réceptivité aux facteurs régulateurs que sont les gonadotrophines et les stéroïdes, lôaptitude à produire des facteurs locaux modulant la fonction gonadique et lôacquisition dôune stéroïdogenèse fonctionnelle .

2. ACQUISITION DE LA RECEPTIVITE AUX FACTEURS REGULATEURS ï REGULATION ENDOCRINE

La première étape de la folliculogenèse est peu ou pas dépendante des gonadotrophines. Elle correspond à la croissance des follicules préantraux et des petits follicules de moins de 2mm de diamètre. A ce stade des taux très faibles de gonadotrophines suffisent à maintenir la croissance folliculaire.

La deuxième étape est dépendante des gonadotrophines, elle correspond à la croissance des follicules de 5 à 20 mm de diamètre. En première partie, la FSH agit seule, elle permet dôune part la croissance folliculaire grâce à son effet mitogène important sur les cellules de la granulosa, dôautre part la maturation folliculaire en induisant la différentiation de ces cellules, lôacquisition de lôactivité aromatase et lôexpression des récepteurs à la LH. En deuxième partie, la LH intervient pour lôinitiation de la stéroïdogenèse thécale, la dominance dôun follicule unique et lôovulation.

Les gonadotrophines agissent sur les cellules folliculaires en se liant à des récepteurs de surface. Les récepteurs pour la FSH (FSH R) sont situés sur les cellules de la granulosa dés le stade de follicule primaire. Leur nombre varie peu au cours du développement folliculaire mais la sensibilité des follicules à la FSH augmente au cours de leur développement. Les récepteurs pour la LH (LH R) sont situés sur les cellules de la thèque interne à partir du stade préantral leur nombre augmente avec la taille du follicule. Ils apparaissent sur les cellules de la granulosa du follicule préovulatoire en milieu de phase folliculaire. Sous lôeffet des gonadotrophines le follicule produit des hormones stéroïdes selon la théorie « deux cellules, deux gonadotrophines » : sous le contrôle de la FSH les cellules de la granulosa aromatisent en estrogènes les androgènes produits par la thèque interne sous lôeffet de la LH.

La FSH est la seule gonadotrophine impliquée dans le recrutement. La réponse folliculaire dépend de seuils de sensibilité à la FSH variant avec la taille du follicule, les plus gros follicules étant les plus sensibles. Le développement de la cohorte de follicules recrutés sôaccompagne dôune élévation de lôestradiol et de lôinhibine qui rétrocontrôlent négativement la production de FSH. Les taux de FSH

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

rrêtent leur développement et partent en atrésie alors que le ut) se maintient. La sécrétion dôestradiol par le follicule dominant résulte de la coopération entre les cellules de la thèque qui sous lôeffet de la LH sécrètent de la delta 4 Androstène Dione et de la testostérone et les cellules de la granulosa qui sous lôeffet de la FSH aromatisent les androgènes en estradiol et en estrone. Les taux croissants dôestradiol déclenchent le pic ovulatoire de LH. La LH agit sur les cellules de la granulosa pour entraîner leur dissociation et la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte. Elle induit la reprise de la méiose ovocytaire et lôovulation.

En phase lutéale les cellules de la granulosa ne synthétisent plus dôestrogènes. La LH provoque la synthèse de progestérone par les cellules du corps jaune qui produisent aussi de faibles quantités dôestrogènes. La progestérone inhibe par rétrocontrôle la synthèse de LH et stimule la production de FSH provoquant le démarrage dôun nouveau cycle.

Cette fonction endocrine est régulée à lôintérieur de lôovaire par des facteurs paracrines synthétisés par les cellules de la granulosa (IGF II, IGF-BPs, inhibine, activine, follistatine, EGF, TGF-β1 et le 17 β estradiol) et les cellules de la thèque interne (IGF I, EGF, TGF-β2 et les androgènes).

3. REGULATION AUTOCRINE PARACRINE DE LA FONCTION OVARIENNE

Elle repose sur lôintervention de plusieurs systèmes :

3.1. Le système des IGFs (Insulin-like growth factors)

Les IGF I et II sont des peptides dont la structure est proche de celle de la proinsuline. Ils se lient à des protéines de liaison et à des récepteurs spécifiques. Ils peuvent se lier également au récepteur de lôinsuline dont la structure est proche de celui de lôIGF I. Les IGFs régulent les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et les effets de la LH sur les cellules de la thèque. Le système IGF comporte six protéines de liaison (IGF-BP 1 à 6). Les IGFs circulants sont liés à ces protéines, liaison qui entraîne une diminution de lôactivité des IGFs. La production de ces protéines de liaison est inhibée in vitro et in vivo par la FSH.

Des protéases spécifiques des IGF BP les dégradent, et augmentent la biodisponibilité des IGF.

LôIGF II est sécrété par les cellules de la thèque interne des petits follicules antraux et par les cellules de la granulosa du follicule dominant. Dans les petits follicules antraux IGF II agit de façon autocrine dans les cellules thécales et paracrine dans les cellules de la granulosa. Dans le follicule dominant IGF II agit de façon autocrine sur les cellules de la granulosa. Sa production est stimulée par les gonadotrophines. Il joue un rôle important dans la croissance du follicule dominant.

LôIGF I est produit par les cellules de la thèque interne et du stroma. Agissant sur des récepteurs dans les cellules de la granulosa des petits follicules antraux, il exerce un effet mitogène sur les cellules de la granulosa et, en stimulant lôaromatase, augmente la production dôestradiol. La FSH agit en synergie avec IGF I et IGF II pour augmenter la production dôestradiol.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

sur les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque. s de la granulosa et potentialise lôeffet de la FSH. In vitro elle augmente la production dôandrogènes par les cellules de la thèque interne.

En résumé, le système IGFs-Insuline amplifie les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et ceux de la LH sur les cellules de la thèque.

3.2. Le système inhibine-activine-follistatine

Lôinhibine, lôactivine et la follistatine sont également des peptides intervenant dans la régulation paracrine des fonctions ovariennes. Les inhibines A et B sont composées de 2 sous-unités alpha et béta. Il existe 2 sous unités β permettant de définir lôinhibine A et lôinhibine B : lôinhibine A est formée dôune sous-unité alpha et béta A, lôinhibine B dôune sous unité alpha et béta B. Lôactivine A est formée de 2 sous unité béta A, lôactivine AB de 2 sous unités béta A et béta B. La follistatine est monomérique, elle est capable de lier une molécule dôinhibine et 2 molécules dôactivine.

Du fait dôune homologie de structure, lôinhibine, lôactivine, le TGFβ et lôhormone anti-mullerienne font partie de la même famille.

Lôinhibine est produite par les cellules de la granulosa des follicules matures et par les cellules lutéales. La sécrétion de lôinhibine B par les cellules de la granulosa est FSH dépendante. Elle sôélève en début de phase folliculaire et décroît juste avant le pic de LH. Un pic très court est observé 48 heures après lôovulation puis les taux restent bas pendant toute la phase lutéale. Lôinhibine B est en pratique clinique, un marqueur de la fonction des cellules de la granulosa. La sécrétion dôinhibine A par le corps jaune est LH dépendante. Elle sôélève en fin de phase folliculaire pour atteindre un maximum le jour du pic de LH puis elle baisse au cours de la lutéolyse parallèlement aux taux de progestérone et dôestradiol. Lôinhibine stimule la production dôandrogènes par les cellules thécales en présence de LH.

Lôactivine est produite par les cellules de la granulosa des follicules immatures. Son taux est maximum en milieu de cycle et pendant la période menstruelle. Elle agit sur les cellules de la granulosa de follicules plus matures qui ont acquis lôactivité aromatase en les sensibilisant à la FSH. Elle inhibe la production dôandrogènes par les cellules thécales substrat de lôaromatase des cellules de la granulosa. Elle inhibe la lutéinisation dans les follicules matures.

La follistatine module les effets de lôactivine.

En résumé, le système inhibine-activine régule les taux de FSH et lôactivité aromatase.

3.3. Le système EGF- TGFα

LôEGF (Epidermal growth factor) et le TGFα (Transforming growth factor) sont synthétisés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne et agissent sur un même récepteur. LôEGF exerce un effet mitogène sur les cellules de granulosa et inhibe leur activité aromatase.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ugmentant la vascularisation thécale des petits follicules. favoriserait lôapport au follicule de facteurs extraovariens induisant la différentiation des cellules thécales et la synthèse de récepteurs à LH dans la thèque interne.

3.4. Le système des interleukines (IL)

Les IL sont des glycoprotéines sécrétées par les cellules sanguines de la lignées blanches et impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Les IL 1 et 2 sont présentes dans le liquide folliculaire et participent en stimulant la synthèse des prostaglandines au phénomène de lôovulation.

LôIL 6, produite par les cellules de la granulosa en période préovulatoire, stimule la fragmentation de lôADN et favorise lôapoptose des cellules de la granulosa in vitro (atrésie cellulaire).

4. STEROÏDOGENESE

La stéroïdogenèse folliculaire aboutit à la synthèse dôestrogènes. Côest la théorie « 2 cellules- 2 gonadotrophines » déjà citée : sous le contrôle de la FSH les cellules de la granulosa aromatisent en estrogènes les androgènes produits par les cellules de la thèque interne sous lôeffet de la LH. La thèque interne synthétise de lôandrostènedione, de la testotérone et de la dihydrotestotérone (DHT). Au niveau de la granulosa la stéroïdogenèse aboutit à la production dôestradiol avant la décharge ovulante puis à une production de progestines après.

Du début à la fin de la phase folliculaire la concentration dôestradiol dans le liquide folliculaire sôaccroît fortement. Lôaromatase sôélève régulièrement avec lôaugmentation de taille des follicules en cours de recrutement. Lôinduction de lôaromatase dans les cellules de la granulosa se fait sous lôeffet de la FSH. Lôactivine produite à ce stade par les cellules de la granulosa stimule par voie autocrine cette production. La présence à ce stade dôune quantité importante dôIGF BP diminue la biodisponibilité de lôIGF1 et freine son effet potentialisateur sur la FSH. La stéroïdogenèse thécale est faiblement stimulée par la LH en début de phase folliculaire. Lôactivine inhibe par voie paracrine cette réponse thécale à la LH. Dans le follicule dominant lôaromatase nôaugmente plus avec la taille folliculaire et côest la disponibilité en androgènes thécaux qui limite la production dôestradiol. La forte production de follistatine inhibe lôactivine. Lôinhibine devient la principale protéine régulatrice. Pendant la phase de sélection le follicule passe dôun statut androgénique à un statut estrogénique.

En fin de phase folliculaire la stéroïdogenèse thécale est fortement stimulée par la LH. Lôinhibine produite par la granulosa renforce lôeffet LH. Les IGF dont la biodisponibilité a augmentée grâce à une baisse des IGF BP renforcent également cet effet LH.

Ce contrôle de lôaromatase alors que les androgènes thécaux augmentent permet de limiter la production dôestradiol pour quôelle soit adaptée à une bonne maturation ovocytaire.

Après la décharge ovulante la concentration intrafolliculaire dôestradiol diminue. Le follicule pré-ovulatoire passe dôun statut estrogénique à un statut progestatif .

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

de de développement précoce, lôEGF, puissant facteur le indépendamment des gonadotrophines. Au stade antral (croissance folliculaire FSH dépendante), lôactivine augmente la sensibilité des cellules de la granulosa qui ont acquis lôactivité aromatase à lôaction de la FSH. : la production dôestradiol augmente pendant toute la phase folliculaire. Lôactivité de lôactivine est en permanence modulée par la follistatine. Plus tard lôactivine diminue et côest lôinhibine qui potentialise lôaction de la LH sur les cellules thécales augmentant la production dôandrogènes. En phase pré-ovulatoire, le pic de LH sôaccompagne dôune synthèse dôIL et de facteurs angiogéniques comme le VGEF, médiateurs de lôinflammation et accompagnant lôovulation. LôIGF 1 et EGF stimulent la synthèse de progestérone par le corps jaune.

5. CONCLUSION

Lôensemble de ces éléments fait apparaître la complexité des mécanismes de régulation des fonctions ovariennes. La maîtrise de ces différents systèmes et de leurs interactions est indispensable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles de lôovulation et donc à leur prise en charge thérapeutique.